

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

POUR

533

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

L'ANTICLASIE

PAR

MAURICE HARRIAGUE

Ancien Externe des Hôpitaux

(Né à Bayonne, le 18 Juin 1893)

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1921

533

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Har.

283

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

L'ANTICLASIE

PAR

MAURICE HARRIAGUE

Ancien Externe des Hôpitaux

(Né à Bayonne, le 18 Juin 1893)



Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1921

Faculté de Médecine de Paris

DOYEN.....

M. ROGER

PROFESSEURS.....

MM.

Anatomie.....
Anatomie médico-chirurgicale.....
Physiologie.....
Physique médicale.....
Chimie organique et chimie générale.....
Bactériologie.....
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
Pathologie et Thérapeutique générale.....
Pathologie médicale.....
Pathologie chirurgicale.....
Anatomie pathologique.....
Histologie.....
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique.....
Hygiène.....
Médecine légale.....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée.....

NICOLAS
CUNEO
CH. RICHET
André BROCA.
DESGREZ
BEZANÇON
BRUMPT
MARCEL LABBE
RENON
LECENE.
LETULLE
PRENANT
POUCHET
CARNOT
LÉON BERNARD
BALTHAZARD
MENETRIER
ROGER

Clinique médicale.....

ACHARD
WIDAL
GILBERT
CHAUFFARD
MARFAN
NOBECOURT

Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance.....
Clinique des maladies des enfants.....
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en-
céphale.....
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
Clinique des maladies du système nerveux.....
Clinique des maladies contagieuses.....

DUPRE
JEANSELME
PIERRE MARIE
TEISSIER

Clinique chirurgicale.....

DELBET
LEJARS
HARTMANN
GOSSET
DE LAPERSONNE
LEGUEU

Clinique ophtalmologique.....
Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchement.....

BAR
COUVELAIRE

Clinique gynécologique.....
Clinique chirurgicale infantile.....
Clinique thérapeutique.....
Clinique oto-rhino-laryngologique.....
Clinique thérapeutique chirurgicale.....

BRINDEAU
J. L. FAURE
AUGUSTE BROCA
VAQUEZ
SEBILEAU
DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI
ALGLAVE
BASSET
BAUDOIN
BLANCHETIÈRE
BRANCA
CAMUS
CHAMPY
CHEVASSU
CHIRAY
CLERC
DEBRÉ
DESMARET

DUVOIR
FIESSINGER
GARNIER
GOUGEROT
GREGOIRE
GUENIOT
GUILLAIN
GUILLEMINOT
HEITZ-BOYER
JOYEUX
LABBE (HENRI)
LAIGNEL-LAVASTINE
LANGLOIS

LARDENNOIS
LE LORIER
LEMIERRE
LEQUEUX
LEREBoullet
LÉRI
LEVY-SOLAL
MATHIEU
METZGER
MOCQUOT
MULON
OKINCZYC
PHILIBERT

RATHERY
RETTERRER
RIBIERRE
RICHAUD
ROUSSY
ROUVIERE
SCHWARTZ (A)
TANON
TERRIEN
TIFFENEAU
VILLARET

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE,

GEORGES HARRIAGUE

TUÉ A L'ENNEMI

A MA GRAND-MÈRE

A MES SOEURS ET A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

M. LE DOCTEUR BAUDET (HOPITAL BICHAT)
M. LE DOCTEUR COURTOIS-SUFFIT (MAISON DUBOIS)
M. LE DOCTEUR THIROLOIX (HOPITAL DE LA PITIÉ)
M. LE DOCTEUR DEMELIN (HOPITAL LARIBOISIÈRE)
M. LE DOCTEUR FLORAND (HOPITAL LARIBOISIÈRE)

A MES AUTRES MAITRES

MM. LES DOCTEURS SERGENT, ARROU, CLAISSE,
DEVRAIGNE, BASSET

En témoignage de sincère reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,
M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*A qui nous adressons l'hommage de nos
remerciements pour l'honneur qu'il
nous fait en présidant notre thèse.*

A MON MAÎTRE,

M. LE DOCTEUR THIROLOIX,

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR,
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ,
MÉDECIN DE L'HOPITAL DE LA Pitié

*Cher maître, vous m'avez donné l'idée
et les éléments de cette thèse et vous
m'avez aidé et conseillé dans sa rédaction.
Pendant l'année d'externat que
j'ai passée dans votre service, vous ne
m'avez pas ménagé votre intérêt et
votre bienveillance. Veuillez agréer
l'hommage de ma profonde gratitude
et de mon respectueux attachement.*

Introduction

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail l'anticolloïdoclasie ou plus simplement l'*anticlasie*. Par ces mots, on entend l'ensemble des moyens proposés par les auteurs pour empêcher l'éclosion du *choc* qui suit l'introduction dans les veines des substances étrangères. Cette prophylaxie du choc repose actuellement sur deux méthodes :

1° La skeptophylaxie spécifique selon la méthode de Besredka, ou la skeptophylaxie protéinique ;

2° L'anticolloïdoclasie par certaines substances cristalloïdes (en particulier les sels de soude).

Notre maître, M. Thiroloix, propose un nouveau mode de pénétration dans le système veineux des solutions médicamenteuses. Ce procédé offre les avantages suivants : écoulement lent, gradué à volonté en quantité et dans le temps de la solution dans la veine ; possibilité d'arrêter cet écoulement pour attendre que la *phase clasique* soit passée ; puis, reprise de l'injection mécaniquement, tout en laissant au médecin la liberté entière de son observation et de ses mouvements. C'est la réalisation spontanée et dans tous ses temps de la skeptophylaxie de Besredka.

Nous avons pu, dans le service de notre maître, M. Thiroloix, assister à l'édification de l'appareil qui réalise

cette méthode et à son emploi dans les injections expérimentales et cliniques. Nous l'avons étudié et décrit dans notre thèse.

Nous étudierons successivement :

1° Le choc ; sa définition ; son tableau clinique ; son explication pathogénique ;

2° Les causes du choc ;

3° L'état actuel de la prophylaxie du choc ;

4° Le principe d'un moyen physique d'anticlasie permettant l'application spontanée dans tous ses temps du Besredka ;

5° Le dispositif qui le réalise ou « anticolloïdoclase » ;

6° Les applications expérimentales et cliniques de ce procédé.

CHAPITRE I

LE CHOC est une réaction soudaine et brutale consécutive à la pénétration brusque ou massive de certaines substances étrangères dans l'organisme. Cliniquement, il se manifeste par le tableau suivant, plus ou moins précis ou dramatique, selon l'intensité du choc : rougeur de la face presque carminée, bleuissement des lèvres, rougeur des conjonctives, gonflement de la figure et du cou, douleurs lombaires atroces, dyspnée avec sensation d'étouffement, barre épigastrique, nausées ou vomissements, hypotension artérielle, collapsus, phénomènes convulsifs. Le plus souvent, tous ces phénomènes s'amentent, et vite, sans laisser aucune trace. Sinon, l'état s'aggrave rapidement et la crise peut se terminer par la mort. La brusquerie de cette évolution éveille bien l'idée d'un choc.

L'intoxication ne rend pas compte de ces faits. Le processus toxique est surtout fonction de la quantité ; de plus, il est de nature chimique et la spécificité en est le caractère obligé ; enfin les troubles qu'il détermine sont plus durables, étant liés à une altération dans la forme, la structure ou la composition des éléments cellulaires et la réparation en est plus ou moins lente.

Le choc, au contraire, est immédiat et bref, et la question de dose ne joue qu'un rôle *très secondaire* dans sa production.

L'explication est d'ordre physique, mécanique. « Le processus brutal qui préside à la pathogénie des chocs semble résulter de l'agrégation et de la désagrégation de complexes colloïdaux. Ce n'est là que question d'équilibre entre ces substances et l'équilibre peut être aussi rapidement rétabli qu'il a été rompu » (Widal) (1). C'est une perturbation soudaine survenue dans l'état d'équilibre du milieu sanguin et qui va frapper plus profondément la statique des plasmas colloïdes qui constituent nos éléments cellulaires.

Le P^r Widal l'a appelée « *le choc colloïdoclasi- que* ».

L'indice fidèle, le critère constant de ce choc, c'est une crise vasculo-sanguine tout à fait particulière et qui n'est que l'étape, la réaction sanguine du choc colloïdoclasi- que. Les éléments, absolument typiques, en sont les suivants : hypotension artérielle, leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, troubles profonds de la coagulabilité du sang, raréfaction des hémotoblastes circulants, aspect rutilant du sang veineux (2), variations brusquées de l'indice réfractométrique du sérum. C'est à ce bouleversement sanguin que le P^r Widal a donné le nom de « *crise hémoclasique* ».

Cette crise est le réactif le plus précis et le plus cons-

(1) WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — *Presse Médicale*, avril 1920 : La crise hémoclasique.

(2) Comme dans la syncope par arrêt des échanges, par inhibition (BROWN-SÉQUARD).

tant du choc. Elle succède immédiatement à l'action de la cause provocatrice. Elle prélude aux phénomènes cliniques sans occasionner le moindre malaise ; elle a souvent disparu quand éclatent les accidents du choc.

Ce moment de l'apparition des accidents du choc n'est pas exactement déterminé ; tous les auteurs s'accordent à dire qu'il est presque immédiatement consécutif à l'introduction de la substance étrangère, mais sans préciser l'intervalle de temps, c'est-à-dire ce qu'on pourrait appeler « *la phase clasique* ». Besredka, dans ses travaux sur l'anti-anaphylaxie (1), a noté le temps de l'éclosion de certaines manifestations du choc après l'injection déchainante, notamment l'hypotension artérielle ; il a trouvé des temps variant entre une minute et trois minutes et d'une durée à peu près égale. Des cobayes, à qui cet auteur avait fait des injections intra-cérébrales de sérum de cheval, mouraient dans un temps variant de deux à sept minutes après l'injection, avec du collapsus et des convulsions. Notre maître, M. Thiroloix, d'après ses expériences et ses observations, admet que la durée de cette *phase clasique* ou sa limite d'apparition n'excède pas *cinq à six minutes* (2). Nous verrons plus loin que M. Siccard a donné tout récemment les mêmes chiffres.

Cependant, si ces manifestations du choc n'apparaissent pas, ou si leur tableau ne se dessine pas avec assez de netteté, c'est la crise hémoclasique qui permettra de

(1) BESREDKA. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907 : Anaphylaxie et anti anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval.

(2) Sous la condition de l'introduction intra-veineuse de la substance étrangère.

constater la rupture de l'équilibre, car elle en présente des signes visibles, grossiers. Elle est la première étape dans le déséquilibre soudain qui frappe les éléments cellulaires. Elle est la phase sanguine, le choc des colloïdes du sang dont l'équilibre est rompu. Elle est donc *le témoin* qui permet de rapporter aux phénomènes de choc les manifestations cliniques les plus diverses et d'en étendre le domaine tous les jours davantage.

CHAPITRE II

Quel est ce domaine du choc ? Son étude est complexe, car les limites n'en sont pas encore tracées.

C'est la découverte de l'anaphylaxie par le P^r Ch. Richet qui a permis de saisir la portée et la signification de ces faits. Chez l'animal sensibilisé, l'injection de la substance déchaînante provoque le choc avec un maximum d'intensité, précédé de la crise hémoclasique caractéristique ; c'est là le « *choc anaphylactique* ». Mais, les travaux de Biedl et Kraus, d'Arthus (1), de Nolf (2) ont montré que le choc pouvait être produit avec tous ses éléments et tous ses caractères en dehors de toute sensibilisation préalable. En effet, l'injection première d'une albumine étrangère déchaîne le choc, à la condition d'être injectée en pleine circulation par la voie intraveineuse ou d'être inoculée à doses massives. C'est là, la différence essentielle d'avec le choc anaphylactique : quand l'organisme a été sensibilisé, une dose minime suffit. Ce choc provoqué par la pénétration massive ou bru-

(1) ARTHUS. — C. R. Académie des sciences, 1909 : La séro-anaphylaxie du chien.

(2) NOLF. — *Archives internationales de physiologie*, 1910 : De l'anaphylaxie.

tales des albumines hétérogènes a été appelé « *le choc protéinique* ». Le choc anaphylactique n'en est qu'un cas particulier.

De telles réactions ont été observées en clinique. Nous n'insisterons pas sur celles qui surviennent après une injection de sérum thérapeutique chez des sujets déjà sensibilisés, et souvent à une date très éloignée par une première injection. D'autres faits sont beaucoup plus intéressants et surtout plus complexes : il s'agit de sensibilisation souvent extrêmement lente à l'égard de substances de toutes sortes. C'est par l'ingestion ou par le contact pendant des années que l'individu est sensibilisé par ces matières. Un jour, brusquement, éclate la crise anaphylactique ; elle se reproduit à chaque contact. Ainsi de l'anaphylaxie alimentaire, de l'asthme ou anaphylaxie par inhalation et même pour certains auteurs « d'un grand nombre de maladies diathésiques non contagieuses » (Danysz) (1). Et c'est l'observation typique de la crise hémoclasique se déroulant avec tous ses caractères qui relie ces accidents et ces états pathologiques à ceux de l'anaphylaxie.

De même, des chocs qui succèdent chez des sujets non sensibilisés aux injections premières surtout intra-veineuses de sérums thérapeutiques, ou encore à l'envahissement spontané du milieu sanguin par des microbes ou des produits de désintégration de nos propres tissus, c'est-à-dire, en définitive, par des corps protéiques ; ces

(1) DANYSZ. — Origine, évolution et traitement des maladies chroniques non contagieuses, 1920.

chocs sont en tous points identiques à celui provoqué par l'injection première d'une albumine hétérogène. De même, ici, c'est la voie intra-veineuse qui est la plus favorable à l'éclosion du choc. Il peut éclater, sans doute, par la voie intra-musculaire ou même la voie sous-cutanée (vaccination antityphoïdique, injections sous-cutanées de lait), mais très irrégulièrement et sous la réserve de la pénétration dans un capillaire ouvert par l'aiguille d'une parcelle du liquide injecté « La voie intra-veineuse est celle qui se prête le mieux à la réalisation des chocs protéïques » (Widal).

Ce fait est encore plus vrai, plus essentiel quand il s'agit de la production du choc par certaines substances cristalloïdes. Les travaux récents de Lumière et Couturier (1) ont montré que l'injection intra-vasculaire d'un composé inerte permet de provoquer non seulement des symptômes identiques à ceux du choc anaphylactique, mais aussi des accidents semblables à ceux de l'anaphylaxie chronique. De même, MM. Bénard et Joltrain, Danysz ont fait voir que le chlorure de sodium, le bicarbonate de soude, les arsénobenzènes pouvaient dans les mêmes conditions produire des chocs identiques biologiquement et cliniquement au choc protéïnique. Dans ces « *chocs cristalloïdes* », ce qu'on pourrait appeler le facteur mécanique est fondamental, c'est-à-dire la pénétration brutale en plein torrent sanguin par la voie intra-veineuse de la substance étrangère. C'est la vitesse d'in-

(1) LUMIÈRE et COUTURIER. — C. R. Académie des sciences, octobre 1920 : Sur le choc provoqué par l'introduction de substances inertes dans la circulation.

roduction qui paraît provoquer le déséquilibre humoral.

Cependant, il convient d'insister tout particulièrement sur les rapports du choc et des injections intra-veineuses des arsénobenzènes, surtout du *neosolvarsan*, à cause de leur importance thérapeutique. Les injections intra-veineuses de 9/14 peuvent être la cause d'accidents graves. Sur la pathogénie de ceux qu'on ne peut imputer à une faute de technique opératoire, l'accord n'est pas encore fait. Intoxication, intolérance, hypersensibilité, accumulation, réaction de Herxheimer, etc... ; de nombreuses théories ont été proposées, défendues et discutées souvent avec passion. Nous ne nous y égarerons pas. Nous voulons nous arrêter à ceux qu'on a appelés les « accidents nitritoïdes » et qu'on range maintenant dans la catégorie des chocs colloïdoclasiques.

Nous ne saurions parler exactement de leur fréquence ou de leur rareté. La bibliographie des accidents du 9/14 est complexe ; les statistiques n'en font pas toujours une classification rigoureuse. Dans celle de Milian, de 1912, qui porte sur 532 cas, 26 accidents sont attribués à la crise nitritoïde, soit 4,88/100. De plus, certaines observations isolées et originales montrent que cette crise peut éclater avec une soudaineté imprévue. Elle est habituellement bénigne, mais elle peut se terminer rapidement par la mort. Tel est le cas du service de Milian : « le malade, rouge et congestionné, était tombé dans le coma une demi-heure après l'injection et mourait bientôt ».

Ces réactions brutales, relèvent du choc. MM. Bernard et Joltrain, Danysz, d'autres auteurs ont montré que la

mise en contact d'arséno-benzènes avec le sérum sanguin produit une floculation. Sur certains malades, tous les éléments et toutes les étapes qui caractérisent la crise vasculo-sanguine hémoclasique ont été observés : l'hypotension artérielle, l'hypoglobulie transitoire, le retard de la coagulabilité du sang.

Les manifestations cliniques, variables dans leur tableau et leur évolution, sont en général émotionnantes et parfois dramatiques. Elles apparaissent plus ou moins tôt après l'injection (dans un intervalle maximum de cinq à six minutes), parfois même au cours de l'injection. Elles peuvent même être si discrètes qu'elles passent inaperçues. Les principaux signes observés sont : le goût éthéré ou alliacé perçu pendant l'injection, la rougeur et le gonflement du visage, le bleuissement des lèvres, le larmolement, la sensation de serrement épigastrique, un état nauséux suivi ou non de vomissements, l'angoisse précordiale, la dyspnée et l'hypotension artérielle. Le plus souvent, ces phénomènes s'amendent rapidement, car « l'équilibre colloïdal peut être aussi rapidement rétabli qu'il a été rompu » (Widal). Sinon, l'état s'aggrave rapidement (étouffement, collapsus, convulsions) et la crise peut se terminer par la mort.

Nous avons été témoin, avec notre maître M. Thirolaix, d'une de ces crises particulièrement dramatique. Un tabétique de 36 ans avait reçu à des intervalles de huit jours 5 injections de 30 centigrammes de 914. Quinze jours après la dernière injection, le malade vient consulter et se faire piquer. Cependant, comme il présentait un léger malaise mal défini, par mesure de prudence,

M. Thiroloix lui fait une injection de dix centigrammes diluée dans 5 cm³ d'eau ; l'injection est poussée lentement. *Une minute après la fin de l'injection*, éclate une crise grave.

Le malade se plaint de douleurs atroces dans la région lombaire ; son visage est extrêmement rouge et gonflé ; il est bientôt en proie à une dyspnée intense et gémit : « J'étouffe, je vais mourir » ; son cœur est tachyarythmique avec des bruits très sourds, difficilement perceptibles.

Ces accidents ont duré une heure et demi et le malade est resté couché deux jours avec des douleurs très vives dans la région lombaire et dans les membres. Le troisième jour, tous ces phénomènes avaient complètement disparu.

Autre observation qui nous est rapportée par M. Thiroloix. Ingénieur, 47 ans, vient consulter pour une périostose costale très douloureuse (crises nocturnes atroces) de la 9^e côte, en arrière et à gauche. Syphilis à l'âge de 28 ans (chancre, alopecie, adénopathies, Bordet-W.). Le malade est mis à un traitement par injections intra-veineuses de 914 (0,30, 0,30, 0,45, 0,60) de 8 jours en huit jours. A chaque injection, goût alliacé immédiat dès les premières gouttes injectées, accès fébrile (38°) le soir, courbature de quelques jours. Amélioration de la tuméfaction costale et des douleurs. Deux mois après cette première série, le traitement est repris. A la 1^{re} injection (0,30) éclate une crise dramatique. *Une minute après l'injection* qui avait duré deux minutes, le malade, couché, est pris de sensations atroces d'étouffement, de

douleurs qui lui brisent les reins ; son visage est rouge écarlate, les yeux exorbités, les lèvres tuméfiées. Le pouls, d'abord ralenti, devient accéléré, puis s'efface ; les battements du cœur deviennent imperceptibles. Le malade est pris de toux, de nausées et de vomissements. A la rougeur, succède la pâleur, les extrémités deviennent froides et on craint une terminaison fatale. Tout est mis en œuvre pour remonter le malade et ce n'est que quatre heures après que le malade accompagné peut regagner en voiture son domicile. Il reste couché 48 heures ; au bout de ce temps, tout avait complètement disparu.

Malgré cet accident sévère, le malade réclame, un mois après, la reprise du traitement. Afin de tâter sa susceptibilité, on lui fait une injection de 0 gr. 10 de gr¹⁴ dans 2 cm³ d'eau. Cinq minutes après, le choc classique apparaît et tout le tableau précédemment décrit se reproduit pour disparaître sans traces au bout d'une dizaine d'heures.

Ces exemples sont démonstratifs ; on ne peut les mettre sur le compte d'une intoxication ou d'une intolérance qui se seraient dans chaque cas manifestées dès les premières injections. De plus, d'après Leredde (1), les accidents d'accumulation ne s'observent jamais dans les syphilis traitées par le gr¹⁴ à des intervalles de huit jours. C'est le choc qui est la cause de ces réactions brutales. La crise nitritoïde traduit le déséquilibre soudain des colloïdes provoqué par la pénétration du néosolvarsan, brusquement, en pleine circulation. C'est le même méca-

(1) LEREDDE. — Domaine, prophylaxie, traitement de la syphilis.

nisme qui régit les accidents consécutifs aux *injections premières intra-veineuses* des sérums thérapeutiques ou des suspensions métalliques colloïdales. Aussi tous les auteurs ont-ils insisté pour combattre ce facteur mécanique des *clases* sur la nécessité impérieuse de pousser l'injection dans le système veineux le plus lentement possible.

C'est dans ce but que notre maître M. Thiroloix a proposé un moyen physique d'anticolloïdoclasie en réglant automatiquement la vitesse de pénétration dans le système veineux des solutions médicamenteuses. Cette méthode nouvelle dans son moyen s'ajoute aux différents modes de prophylaxie du choc, de *skeptophylaxie*, que nous allons passer rapidement en revue.

CHAPITRE III

L'étude prophylactique du choc a débuté en 1907 avec les travaux de Besredka (1). Cet auteur a montré que pour empêcher le choc anaphylactique de se produire, il suffisait avant l'administration de la substance déchaînante de faire une injection préalable d'une quantité minime de cette substance. Il donna à cette méthode le nom de *skeptophylaxie*. Cette *skeptophylaxie* est spécifique. La sensibilisation antérieure de l'organisme a déterminé la formation d'un anticorps anaphylactique ; l'injection protectrice agit comme antigène en saturant progressivement l'anticorps.

L'état antianaphylactique s'établit avec une rapidité surprenante. Pour le réaliser, Besredka a recours à une injection préalable d'une dose extrêmement faible ($1/50$ à $1/500$ de la dose dangereuse).

Or, fait important, cette préservation à dose si faible est très rapide et peut être réalisée *en quelques minutes*. Besredka a même montré qu'avec l'injection intra-veineuse, l'immunité anti-anaphylactique est pour ainsi dire *instantanée*. Cette rapidité surprenante avec laquel-

(1) BESREDKA. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907 : Anaphylaxie et antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval.

le s'établit l'état antianaphylactique est des plus précieuses et en employant le procédé des « *vaccinations subintrantes* » (1) (que réalise à volonté et facilement l'appareil anticlasique de notre maître M. Thirolloix), on peut conférer à l'animal une immunité de solidité à toute épreuve.

Exemple : un cobaye anaphylactisé reçoit $1/40^{\circ}$ de cm^3 de sérum dans les veines (dose mortelle = $1/20^{\circ}$ de cm^3). Cinq minutes plus tard, on injecte $1/10^{\circ}$ de cm^3 de sérum (dose deux fois mortelle). Deux minutes plus tard, on injecte $1/4$ cm^3 (cinq doses mortelle). 2 minutes encore et on injecte 1 cm^3 (vingt doses mortelles). En moins de dix minutes, on a donc injecté plus de vingt doses mortelles et l'animal ne présente aucun trouble.

C'est sur cette application en clinique des *vaccinations subintrantes appliquées à tous les chocs* que se fonde le principe de la méthode et de l'appareil anticlasique que nous décrirons plus loin.

Car, cette skeptophylaxie, d'abord spécifique, selon la méthode de Besredka, s'étend jusqu'au domaine du choc protéinique et des chocs cristalloïdes. Une dose antérieure minime d'albumine étrangère est vaccinante contre le choc provoqué par l'injection première de cette albumine étrangère. De plus, cette protection n'a pas de caractère spécifique : une albumine quelconque protège contre une toute autre albumine. Ainsi s'est constituée une *skeptophylaxie protéinique*. Mais à l'inverse de la skeptophylaxie spécifique de Besredka, elle n'entraîne

(1) BESREDKA.

pas la désensibilisation, ou plutôt l'immunité qu'elle confère est passagère. Enfin, la même méthode a donné les mêmes résultats avec les substances cristalloïdes qui provoquent le choc (chlorure de sodium, bicarbonate de soude novarsénobenzol, etc...).

Les applications en clinique ont été fécondes et constituent tout un chapitre de la *protéinothérapie*. Des états anaphylactiques alimentaires ont été traités ainsi avec succès par l'ingestion de peptones (1) (l'ingestion a le même pouvoir protecteur que l'injection, en qualité) quand ils étaient d'origine protéinique. Mais la désensibilisation ne se fait pas en une fois comme chez l'animal ; il faut répéter plusieurs fois, à doses souvent infinitésimales, l'administration de la substance déchaînan-
te. Nous passons rapidement sur ces faits qui ne sont pas exactement du cadre de ce travail.

L'injection préalable est devenue classique avant l'administration des sérums thérapeutiques ; elle fait partie de la technique de la sérothérapie. La méthode, par contre, a souvent échoué, dans la prophylaxie du choc novarsénical. Cependant, récemment, M. Sicard (2) en a obtenu de bons résultats, « tantôt n'utilisant que l'injection inhibitrice préalable, tantôt encadrant le médicament novarsénical entre deux injections, l'une préalable, l'autre consécutive, tantôt enfin en variant le temps

(1) Dans le doute sur la nature de la protéine alimentaire qui engendre les troubles, il est bon de faire prendre au malade un mélange des albumines peptonisées : viande rouge, jambon, poisson, caséine ovo-albumine, albumine des haricots, albumine des fraises.

(2) SICARD, FORESTIER, PARAF. — Anticlasie novarsenicale par topophylaxie. — *Bulletin de la Soc. Méd. hôp.*, 27 mai 1921.

intermédiaire entre les injections protectrices et celles médicamenteuses ».

Mais la préservation contre les chocs peut être obtenue à l'aide de certains corps cristalloïdes.

Friedberger et Hartoch ont montré que le chlorure de sodium exerçait une action protectrice contre le choc anaphylactique. D'autres substances, parmi lesquelles le chlorure de baryum, l'hyposulfite de soude (1), le carbonate de soude possèdent la même propriété. Ainsi s'est constituée une *skeptophylaxie par les cristalloïdes*.

MM. Joltrain et Bénard ont employé avec succès comme anticolloïdoclasique le chlorure de sodium chez deux sujets qui présentaient après chaque injection de 914 des crises nitritoïdes intenses. Chez un de ces malades, la simple injection intra-veineuse préalable de 30 cm³ d'une solution isotonique de chlorure de sodium suffit à empêcher complètement le déclenchement des accidents nitritoïdes ; chez l'autre, la même injection, ou même la dilution de 914 dans 30 cm³ de cette solution a considérablement atténué les accidents.

Mais c'est à MM. Sicard et Paraf que nous devons l'étude la plus complète de cette skeptophylaxie cristalloïde dont ils ont fait une application systématique à l'aide du carbonate de soude (2), dans les chocs novarsénicaux. Le procédé est simple. Il consiste à pratiquer chez tous les sujets qui ont présenté des réactions à type colloïdocla-

(1) LUMIÈRE et CHEVROTIER. — C. R. Acad. des sciences, octobre 1920 : un procédé d'antianaphylaxie.

(2) SICARD et PARAF. — Anti colloïdoclasie novarsénicale par carbonate de soude intra-veineux. *Bulletin, Soc. Méd. hôp.*, janvier 1921.

sique une injection intra-veineuse préalable de 0 gr. 60 de carbonate de soude dissous dans 30 cm³ d'eau salée physiologique ; aussitôt après, par la même aiguille laissée en place on pousse la solution novarsénicale. Dès lors, disent les auteurs, « aucune réaction immédiate ne se produit ; la skeptophylaxie est réalisée ».

Tel est l'état actuel de l'anticolloïdoclasie novarsénicale, si importante. L'injection vaccinnante, selon la méthode de Besredka a souvent échoué ; elle n'est guère pratiquée. L'usage, efficace cependant, comme le montrent les observations de MM. Bénard et Joltrain, de MM. Sicard et Paraf, des cristalloïdes anticolloïdoclasiques ne s'est pas généralisé.

Résumons le bilan de la prophylaxie actuelle du choc. La skeptophylaxie spécifique, selon la méthode de Besredka, ou protéinique a fait ses preuves dans les états anaphylactiques chroniques et dans la sérothérapie. L'anticiasié par les cristalloïdes a également été utilisée à l'égard des sérums thérapeutiques, en anti-anaphylaxie, mais surtout contre le choc novarsénical, particulièrement par MM. Sicard et Paraf. Et dans ce dernier cas, la méthode n'étant pas entrée dans la pratique courante, c'est donc surtout avec le novarsénobenzol que le problème de la prophylaxie du choc demeure à peu près entier.

Il convient cependant de rechercher un mode toujours meilleur de cette thérapeutique intra-vasculaire. Par meilleur, nous entendons dans l'ordre des faits que nous étudions, celui qui laisserait intact l'équilibre colloïdal de la masse sanguine ou qui serait sans conséquence morbide. La pénétration intra-veineuse du médicament spéci-

fique s'impose dans toute une catégorie d'infections aiguës ou chroniques. Pour la syphilis, par exemple, si la voie sous-cutanée est, à la rigueur possible pour les manifestations tertiaires et parasymphilitiques, la voie sanguine s'impose à la phase initiale pour l'obtention toujours recherchée d'une stérilisation de l'organisme.

CHAPITRE IV

Notre maître, M. Thiroloix, propose de reprendre la skeptophylaxie de Besredka et de l'appliquer rigoureusement, telle que cet auteur l'a décrite dans ses expériences, aux chocs artificiels des substances étrangères. Le principe de la méthode n'est donc pas nouveau ; ce qui est neuf, c'est l'application de ce principe par un dispositif et une technique particulière.

Nous répétons ici l'expérience fondamentale de Besredka sur laquelle repose sa méthode de prophylaxie du choc.

Expérience de Besredka. — Un cobaye anaphylactisé reçoit $1/40^e$ de cm^3 de sérum dans les veines (dose mortelle = $1/20^e$ de cm^3). Cinq minutes plus tard, on injecte $1/10^e$ de cm^3 de sérum (dose deux fois mortelle). Deux minutes plus tard on injecte $1/4$ cm^3 (cinq doses mortelles). Deux minutes encore et on injecte 1 cm^3 (vingt doses mortelles). En moins de dix minutes, on a donc injecté plus de vingt doses mortelles et l'animal ne présente aucun trouble.

Conclusion : la vaccination subintrante par la substance déchaînante immunise contre le choc anaphylactique.

L'identité du choc anaphylactique et des chocs artificiels par les solutions médicamenteuses ayant été établie, il était logique de vouloir rechercher des moyens prophylactiques identiques et d'essayer de réaliser chez l'homme *cette vaccination subintrante par la substance étrangère pendant la durée de la phase clasique*. Pratiquement, chez l'homme, dans l'ordre des faits que nous étudions, c'est-à-dire l'injection intra-veineuse des solutions médicamenteuses (sérum thérapeutique, novarsénobenzol), cette phase clasique est de cinq à six minutes, immédiatement après l'injection. Ainsi l'a observé notre maître, M. Thiroloix. De même, M. Sicard, dans une récente communication à la Société médicale des hôpitaux (1) au sujet d'un nouveau procédé d'anticlasie novarsénicale, attribue à la phase clasique une durée identique.

Le problème se pose donc ainsi : pendant les cinq minutes de la phase dangereuse, régler le débit de la solution thérapeutique de façon à injecter dans des temps déterminés et à des intervalles déterminés de petites doses vaccinales ; pratiquement, réaliser un goutte-à-goutte intra-veineux pouvant être réglé par la main de l'opérateur. En la faisant pénétrer lentement d'une façon continue, ou par fractions avec des doses espacées par des pauses d'arrêt, la substance médicamenteuse se mélange à la masse sanguine sans provoquer de troubles. Et le sang assistera en témoin et non en acteur à l'arrivée du corps étranger dans son milieu.

Tel fut l'esprit de la recherche de notre maître, M. Thi-

(1) SICARD, PARAF, FORESTIER. — *Bulletin Soc. Méd. hôp.*, 27 mai 1921 : Anticlasie novarsénicale par topophylaxie.

roloix. Nous décrirons plus loin le dispositif qui réalise ces indications.

La méthode est donc physique, ou plutôt elle réalise mécaniquement dans son principe et dans ses temps la skeptophylaxie spécifique selon la méthode de Besredka. C'est en quoi elle est neuve.

Nous avons déjà à peu près achevé la rédaction de ce travail quand a été publiée, dans un récent bulletin de la Société médicale des hôpitaux (1), une communication de MM. Sicard, Paraf et Forestier sur « l'anticlasie novarsénicale par topophylaxie ». Le principe en est le suivant : localiser le choc colloïdasique à l'aide du médicament responsable et attendre de cette réaction locale une protection et une immunisation contre les troubles généraux du choc. Pour la réaliser, il suffit de faire l'injection dans un segment de membre où la circulation a été interrompue par un lien constricteur et de la bloquer ; après 5 à 6 minutes, le lien est progressivement desserré et la solution novarsénicale passe dans la circulation générale. Ou bien une première dose faible (0 gr. 15) est injectée selon ce procédé ; dès qu'elle a joué son rôle tophylactique, la dose thérapeutique est administrée.

C'est donc là un autre mode d'application pratique de la méthode de Besredka et qui a donné d'excellents résultats ; « le choc nitritoïde était supprimé totalement » (Sicard). Par là, cette méthode se rapproche de celle que nous avons décrite ; mais tandis que cette dernière réali-

(1) SICARD, FORESTIER, PARAF. — *Bulletin de la Soc. Méd. hôp.* : Anticlasie novarsénicale par topophylaxie, 27 juin 1921.

se la protection de toute la masse sanguine, celle proposée par M. Sicard n'est efficace qu'à l'égard d'une portion localisée de cette masse. L'une fait de la *panhemophylaxie circulante* et l'autre de la *topophylaxie stagnante*. Mais les deux méthodes s'accordent pour éprouver pendant une phase classique d'une même durée les colloïdes du sang et leur équilibre, l'une topographiquement et l'autre dans tout le territoire de la masse sanguine.

CHAPITRE V

Nous insisterons peu sur les détails du dispositif qui permet de réaliser cette prophylaxie mécanique et active du choc. Nous en donnons ci-contre une figure schématique.

La position verticale de la seringue suspendue à une potence permet l'écoulement du liquide sans l'intervention de l'opérateur et lui laisse les mains libres ; un poids de plomb assure la descente du piston pendant l'écoulement, et lutte contre la résistance extérieure. Mais c'est un robinet monté sur le bec de la seringue qui est la clef de l'appareil ; un tuyau flexible le relie à la monture de l'aiguille. Le jeu de ce robinet, par certains détails de construction, permet de régler mathématiquement le débit en quantité et dans le temps, c'est-à-dire la dose qui passe dans un temps déterminé, d'interrompre brusquement et facilement l'injection et de la reprendre spontanément.

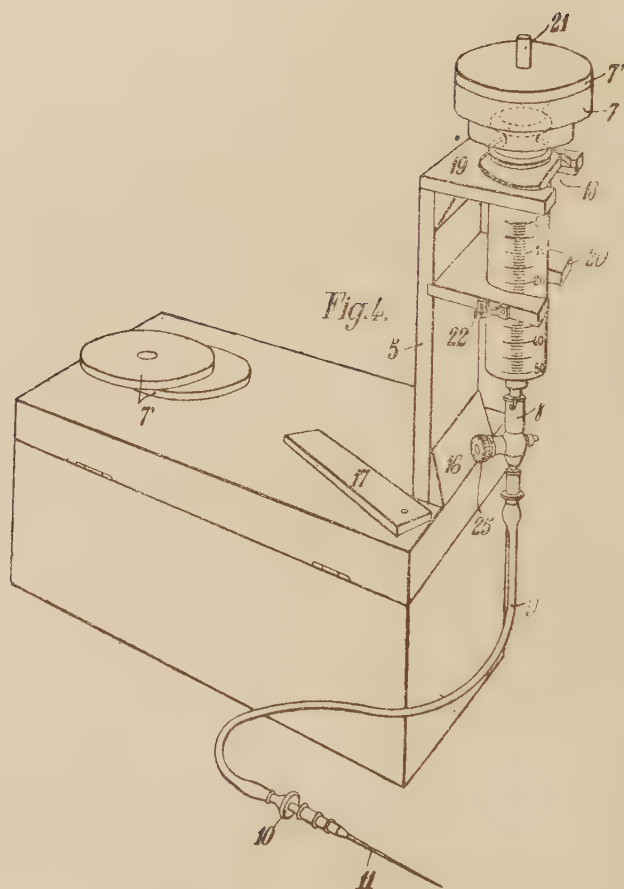
Au point de vue opératoire, la technique est la suivante :

1° Ajuster le robinet ouvert sur la seringue.

2° Enlever le piston.

3° Fermer le robinet.

4° Verser dans le corps de pompe de la seringue la solution médicamenteuse.



L'Anticolloïdoclase du Dr Thiroloix
Rhéostill B

5° Adapter le piston, retourner la seringue, ouvrir le robinet et chasser l'air. Fermer le robinet.

6° Placer la seringue dans le support.

7° Adapter l'aiguille au tube de caoutchouc.

8° Fixer le tube de caoutchouc sur le robinet pour réunir la seringue et l'aiguille (s'assurer que les ajutages ne fuient pas).

9° Accrocher l'ajutage qui porte l'aiguille à un support fixé sur le bord du bras perforé dans lequel passe la seringue. Les liquides du corps de pompe et du tube de caoutchouc sont ainsi au même niveau : il ne peut y avoir ni perte de liquide, ni introduction d'air.

10° Un disque de plomb d'un kilog. est placé sur la tête du piston qu'il pousse contre la résistance du torrent sanguin à l'écoulement du liquide.

11° Retirer l'aiguille et la placer dans la veine. L'écoulement continu du sang assure qu'on est bien dans la lumière du vaisseau.

12° Réajuster le caoutchouc à l'aiguille et ouvrir le robinet. L'écoulement gradué de la solution médicamenteuse se fait par le jeu du robinet.

On peut faire un goutte-à-goutte plus ou moins rapide pendant les 5 à 6 minutes de la phase classique selon la susceptibilité du sujet. A la moindre alerte, la fermeture du robinet interrompt l'écoulement intra-veineux du liquide. La crise n'est pas lancée au hasard ; elle est prévenue ou prudemment attendue. Si aucune réaction ne se produit, dès la phase classique passée, le robinet peut être complètement ouvert.

CHAPITRE VI

Les applications expérimentales et cliniques de ce procédé ont été très encourageantes. Nous ne citerons que les plus démonstratives. Des doses toxiques de 914 (on admet que le lapin tolère 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par kilog) ont été injectées à des lapins ; ils n'ont jamais présenté de choc quand l'injection était faite en goutte-à-goutte au début et avec débit déterminé ensuite. Aussi bien, ces expériences ne peuvent-elles être que la répétition mécaniquement réglée des expériences concluantes et convaincantes de Besredka sur le cobaye.

1^{re} Expérience. — Un lapin reçoit dans les veines 0 gr. 30 par kilog. de poids, dilués dans 30 cm³ d'eau. L'injection dure 18 minutes ; aucune trouble, ni précoce, ni tardif.

2^e Expérience. — Même dose, même dilution. L'injection dure 15 minutes ; aucun trouble.

3^e Expérience. — Même dose, même dilution. L'injection dure douze minutes ; aucun trouble.

4^e Expérience. — Même dose, même dilution. L'injection dure cinq minutes ; après deux minutes, choc ; abattement, convulsions et mort en deux heures.

5^e *Expérience.* — Même dose, même dilution. L'injection dure deux minutes ; après six minutes, choc : convulsions, collapsus et mort en une demi-heure.

6^e *Expérience.* — Un lapin de 3 kg. 600 reçoit dans les veines 0 gr. 40 de 914 par kilog. de poids (1 gr. 44) dans 40 cm³ d'eau.

L'injection dure quinze minutes ; on administre les cinq premiers centimètres cubes en goutte-à-goutte en cinq minutes ; le reste en dix minutes.

Pendant toute la durée de l'injection, l'animal ne présente aucun trouble. L'injection est faite à onze heures du matin. Nous le revoyons à deux heures de l'après-midi : il ne présente aucun trouble ; de même à six heures du soir. Vers minuit, c'est-à-dire douze heures environ après l'injection, il est pris d'une diarrhée intense et incessante et il meurt à deux heures du matin. La mort est évidemment due à l'intoxication. Malgré la dose toxique, aucun choc n'a été observé.

Cliniquement, depuis deux mois, notre maître M. Thiroloix a employé son appareil pour les injections intra-veineuses de néosalvarsan. Il a fait une trentaine d'injections de 0 gr. 30 à 0 gr. 75 chez des syphilitiques primaires et secondaires dont certains avaient présenté, à plusieurs reprises, des accidents intritoïdes impressionnants.

Il a toujours observé la technique suivante :

- 1^o Dilution de la dose dans 40 cm³ d'eau distillée.
- 2^o Cinq minutes pour les 5 premiers cm³.
- 3^o Injection plus rapide pour le reste de la solution, de

telle sorte qu'elle soit achevée en *quinze à dix-huit minutes*.

Aucune manifestation du choc n'a été observée, même chez des sujets susceptibles. De plus, la durée de l'injection ne provoque aucune sorte d'incident.

Conclusions

I. Lors des injections intra-vasculaires des solutions médicamenteuses, deux grandes variétés d'accidents peuvent être observés :

Des accidents immédiats ou *choc*.

Des accidents lointains ou *toxiques*.

II. Les accidents de choc sont d'ordre physique et liés à un déséquilibre humoral soudain provoqué par l'irruption de la substance étrangère dans le milieu sanguin. Ils se produisent dans un intervalle de temps de cinq à six minutes après l'injection ou pendant l'injection. Ils sont brefs, disparaissent en général sans laisser de trace ; mais ils peuvent se terminer par la mort.

III. La prophylaxie de ces accidents repose sur deux méthodes :

La skeptophylaxie, selon la méthode de Besredka ; l'anticiplaxie par les cristalloïdes.

Ces deux méthodes ne suffisent pas à tous les accidents des clasiés et particulièrement à ceux que provoquent les arsénobenzènes. Elles demandent à être améliorées.

IV. Nous proposons d'après notre maître, M. Thiroloix, d'appliquer rigoureusement en clinique le principe

des *petites injections subintrantes préalables* et de réaliser mécaniquement, à l'aide d'un dispositif particulier, la skeptophylaxie de Besredka dans tous ses temps.

V. Les essais pratiqués expérimentalement et cliniquement, surtout avec le novarsénobenzol, semblent montrer les avantages de cette anticiase.

Vu le Doyen,

ROGER.

Vu le Président,

BERNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

Bibliographie

- ARTHUS. — C. R. Acad. des Sciences, 1909 : La séro-anaphylaxie du chien.
- BESREDKA. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907 : Anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. — Anaphylaxie et anti-anaphylaxie (1 vol. 1910).
- DANYSZ. — Principe de l'évolution des maladies infectieuses ; origine, évolution et traitement des maladies chroniques non contagieuses.
- JAMIN. — Les accidents du salvarsan. (Thèse Paris, 1913).
- LEREDDE. — Domaine, prophylaxie, traitement de la syphilis.
- LUMIÈRE et CHEVROTIER. — C. R. Acad. des Sciences, 1920 : Sur un procédé simple d'anti-anaphylaxie.
- LUMIÈRE et COUTURIER. — C. R. Acad. des Sciences 1920 : Sur le choc provoqué par l'introduction de substances inertes dans la circulation.
- MILIAN. — *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1921 : La crise nitritoïde.
- NOLF. — *Archives internationales de physiologie*, 1910 : De l'anaphylaxie.
- RAVAUT et WEISSENBACH. — *Gazette des Hôpitaux*, 14 février 1911 : Phénomènes d'intolérance anaphylactique chez un malade ayant reçu 4 injections de 914.

CH. RICHEL. — Société de biologie, 1911, tome LXX : Anti-anaphylaxie alimentaire.

CH. RICHEL, BRODIN, ST-GIRONS. — C. R. Acad. des Sciences, 1919 : Action immunisante du chlorure de sodium contre l'injection anaphylactique déchaînante.

SICARD et PARAF. — *Bulletin de la Soc. Méd. des Hôpitaux*. — 14 janvier 1921 : Anticlasie novarsénicale par carbonate de soude intra-veineux. — 27 mai 1921 : Anticlasie novarsénicale par tophylaxie.

WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — Conception physique de l'anaphylaxie. (*Semaine Médicale*, 24 décembre 1913). — Etudes sur certains phénomènes de choc en clinique (*Presse Médicale*, 3 avril 1920). — La protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasique (*Presse Médicale*, 5 mars 1921). — Réaction anaphylactique dans l'urticaire ; la crise hémoclasique (*Bulletin Soc. Méd. hôp.*, 13 février 1914).

Amédée Legrand, Editeur, Paris

